

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-269202

(43)Date of publication of application : 05.10.1999

(51)Int.Cl.

C08B 30/00

A61K 47/36

// A23G 1/00

A23L 1/09

(21)Application number : 11-025270

(71)Applicant : CERESTAR HOLDING BV

(22)Date of filing : 02.02.1999

(72)Inventor : MICHAUD JACQUES LOIC MARIE

PROVOOST DIRK REIMOND

VAN BOGAERT ELSIE

(30)Priority

Priority number : 98 9802201 Priority date : 03.02.1998 Priority country : GB

(54) FREE-FLOWABLE, DIRECTLY COMPRESSIBLE STARCH AS BINDER, DISINTEGRATOR AND EXTENDER FOR COMPRESSION TABLET AND HARD GELATIN CAPSULE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To improve free-flowability and compression characteristics by heating a water slurry of starch at a gelation temperature or lower to partially swell starch granules, cooling and spray drying.

SOLUTION: A water slurry of starch is heated at a gelation temperature of the starch of $\pm 5^\circ\text{ C}$, preferably $\pm 3^\circ\text{ C}$ and more preferably $\pm 1^\circ\text{ C}$ for 30 seconds to 10 minutes, partially swollen without disintegrating starch granules, cooled to a temperature 5–15° C lower, preferably 6–7° C lower than the heating temperature to prevent swelling of the starch granules. Then the starch slurry is spray dried and the water content is controlled to 3–15 wt.%, preferably 5–10 wt.% to obtain a starch powder comprising partially swollen starch granules having a ratio of non-swelling birefringent granules to swelling non-birefringent granules of 1:5–5:1, an average particle diameter of 50 μm or more, preferably 50–500 μm and a certain smoothness of at least 50% being 50 μm , preferably 70 μm .

(51)Int.Cl.⁶
 C 08 B 30/00
 A 61 K 47/36
 // A 23 G 1/00
 A 23 L 1/09

識別記号

F I
 C 08 B 30/00
 A 61 K 47/36
 A 23 G 1/00
 A 23 L 1/09

(21)出願番号 特願平11-25270
 (22)出願日 平成11年(1999)2月2日
 (31)優先権主張番号 9802201:5
 (32)優先日 1998年2月3日
 (33)優先権主張国 イギリス(GB)

(71)出願人 391027387
 セレスター・ホールディング・ペー・ファ
 ウ
 CERESTAR HOLDING BE
 SLOLEN VENNOOTSHAP
 オランダ国、ザース・ヴァン・ゲント、ニ
 イフエルハイツストラート、1
 (72)発明者 ジャック・ロイック・マリー・ミチャウド
 ベルギー国、1160 ブリュッセル、リュ・
 デ・カナリ、36
 (74)代理人 弁理士 江崎 光史(外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 圧縮錠剤及び硬ゼラチンカプセル用結合剤、崩壊剤及び增量剤としての、自由に流動する直接圧縮でんぶん

(57)【要約】

【課題】 圧縮錠剤及び硬ゼラチンカプセル用結合剤、崩壊剤及び增量剤としての、自由に流動する直接圧縮でんぶん

【解決手段】 直接圧縮でんぶんは、優れた圧縮特徴及び極めて良好な崩壊性質を共に示す、著しく自由に流動する白色粉末から成る。このでんぶんは、比較的低い圧縮力で極めて硬い白色錠剤を生じる直接圧縮法で結合剤として特に使用される。上記でんぶんの圧縮から生じる錠剤は、極めて高速で水性媒体中で崩壊し、そしてこの錠剤は更に低い脆碎形態を示す。またこの自由に流動するでんぶんは、硬ゼラチンカプセルの充填に增量剤及び結合剤として使用する場合、特に成分が前圧縮によって充填されるカプセルに対して有利である。このでんぶんは複屈折又は非複屈折のどちらかであってよい、一定のかつなめらかな部分的に膨潤された粒によって特徴づけられる。これは部分的に蒸煮されたでんぶんによって製造することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 自由に流動する、直接圧縮処理されたでんぶん粉未にて、この粉末は一定のかつなめらかな、部分的に膨潤されたでんぶん粒から成り、この際非膨潤性複屈折粒と膨潤性非複屈折粒の比は、1：5～5：1の範囲にあり、そしてこの粉末は50μmより大きい平均粒子サイズ及び3～15重量%の水分含有率を有することを特徴とする、上記でんぶん粉未。

【請求項2】 非膨潤性複屈折粒と部分的に膨潤された非複屈折粒の比が1：2～2：1の範囲である、請求項1記載の自由に流動する、圧縮処理されたでんぶん粉未。

【請求項3】 非膨潤性複屈折粒と部分的に膨潤された非複屈折粒の比が、約1：1である、請求項2記載の自由に流動する、圧縮処理されたでんぶん粉未。

【請求項4】 粒子の少なくとも50%が50μm以上、好ましくは75μm以上の粒子サイズを有する、請求項1ないし3のいずれかに記載の自由に流動する、圧縮処理されたでんぶん粉未。

【請求項5】 圧縮力10kN下に錠剤に圧縮する場合、少なくとも1N/mm²、好ましくは少なくとも2N/mm²の引張強さを有する錠剤を生じる、請求項1ないし4のいずれかに記載の自由に流動する、圧縮処理されたでんぶん粉未。

【請求項6】 工程1) 水中でんぶんスラリーを製造し、工程2) このスラリーをでんぶんの糊化温度よりも実質上高くなる温度に加熱し、でんぶん粒の崩壊を引き起すことなくでんぶん粒の部分的膨潤を生じさせ、工程3) でんぶんスラリーを冷却して、でんぶん粒の更なる膨潤を防止し、工程4) 冷却されたスラリーを噴霧乾燥して、水分含有率3～15重量%を有する、自由に流動するでんぶん粉未を生じさせることを特徴とする、自由に流動する圧縮可能なでんぶん粉未の製造方法。

【請求項7】 でんぶんの糊化温度の±5℃、好ましくは±3℃、更に好ましくは±1℃である温度に、スラリーを加熱する、請求項6記載の方法。

【請求項8】 加熱工程の後にでんぶんスラリーを、加熱工程に使用される温度よりも5～15℃低い温度である温度に冷却する。請求項6又は7記載の方法。

【請求項9】 少なくとも1種の有効物質、及び結合剤又は增量剤として請求項1ないし5のいずれかに記載の自由に流動する、直接圧縮処理でんぶん粉未を含有する錠剤又は他の単位投与形を形成させるための調合物。

【請求項10】 有効物質が薬学的に有効な物質、葉子製品も含めて食品、香料又は甘味料、洗剤、酵素及び他のたん白質、染料、肥料及び除草剤より成る群から選ばれる、請求項9記載の調合物。

【請求項11】 少なくとも1種の有効物質及び結合剤又は增量剤として加工されたでんぶんを含有する乾式圧縮された錠剤に於て、この処理されたでんぶんは、一定

のかつなめらかな、部分的に膨潤されたでんぶん粒から成り、この際非膨潤性複屈折粒と膨潤性非複屈折粒の比は、1：5～5：1の範囲にあり、そしてこの粉末は50μmより大きい平均粒子サイズ及び3～15重量%の水分含有率を有し、この錠剤は、圧縮力15kNT以下で成形された場合、2N/mm²よりも大きい、好ましくは3N/mm²よりも大きい引張強さ及び37℃で6分より短い水中崩壊時間及び1%よりも小さい脆碎度を有することを特徴とする、上記乾式圧縮された錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、錠剤又はカプセル中に結合剤として及ぼ崩壊剤としての使用に適する、自由に流動する、圧縮処理されたでんぶん粉未及びこれを製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 錠剤及びカプセルは、ほとんどの医薬調合物に対して最もしばしば適用される投与形として挙げられる。このことは、この投薬形が薬剤の有効成分に対して良好な精度の投薬量を可能にするという事実によつて説明することができる。更に、液体この薬剤を製造する方法に通常含まれないので、取扱い及び包装はかなり容易である。重要な問題は、この薬剤の保存及び安定性は、通常他の製剤よりも良好であることである。

【0003】 同一の議論によつても他の使用領域、たとえば菓子製品を含めて食品、香料又は甘味料、洗剤、染料又は植物衛生製品として錠剤がしばしば使用される理由が説明される。

【0004】 錠剤は、3の主要処理方法、すなわち湿式顆粒、乾式顆粒及び直接圧縮を用いて製造することができる。

【0005】 湿式顆粒法に於て、成分を一般に混合し、温潤結合剤を用いて顆粒化し、次いで湿式顆粒をふるい分けし、乾燥し、場合により錠剤に圧縮する前に粉碎する。

【0006】 乾式顆粒法に於て、粉末化された成分をぎっしりと詰める（これは前圧縮とも呼ばれる）前に一般に混合し、硬いスラッグを生じさせ、これを次いで粉碎し、他の成分の添加及び最終圧縮前にふるい分けする。

【0007】 直接圧縮法は現在、最も簡単でかつ最も経済的の錠剤製造方法であると考えられている。この方法は、たった2つの工程、すなわちすべての成分の混合及びこの混合物の圧縮しか必要としない。

【0008】 硬セラチンカプセルは、通常2つの可能な方法に従つてその成分が充填される。この成分をその自然の流动性によってカプセル中に注ぎ入れる際に1つの方法は重力を利用する。もう1つの方法は、カプセル中に充填される前に目盛りのあるパンチの内部で成分が圧縮されることによる部分圧縮を含む。

【0009】 錠剤又はカプセルの1つの成分は、賦形剤

か、有効成分のどちらかであると通常定義される。有効成分は一般に薬学的、化学的又は栄養効果を引き起すものであり、これはその作用効果を正確な割合で提供するのに必要である、ぎりぎりの限界までしか存在しない。賦形剤は、化学的かつ薬学的に不活性な成分であって、投薬形の製造を容易にするか又は有効成分の遊離を適合させる。

【0010】直接圧縮をする場合、賦形剤は多くの性質を満足させなければならない。これは高い流动性を有しなければならない。これは高い圧縮性及び良好な圧力-硬度特徴を有しなければならない。これは有効成分のすべての種類に対して相容でなければならず、その生物学的有用性を損なってはならない。またこれは老化、湿気及び熱に安定でなければならない。これは無色かつ味があつてはならない。そして最後に、これは好ましい口あたりを有してはならない。

【0011】賦形剤は、たとえば結合剤、崩壊剤、增量剤（又は希釈剤）、滑り剤（glidants）、滑沢剤及び場合により風味剤、甘味料及び染料として配合される間その作用に従つて特徴づけられる。

【0012】滑沢剤は、打錠装置のダイス型から又はカプセル中に入れる成分を圧縮するに使用されるパンチから圧縮錠剤の排出を改良させる。

【0013】滑り剤を粉末流動性を改良するために加える。これは一般にすべての成分の混合を助け、圧縮前にダイスを均一にかつ規則正しく満たすために使用される。

【0014】增量剤は、不活性成分であり、最終配合物中に有効成分の濃度を減少させるために充填剤としてときどき使用される。增量剤の作用は、時には結合剤によつてもたらされる。

【0015】崩壊剤は、錠剤を液状環境に置き、有効成分を遊離する場合、錠剤崩壊を助けるために配合物中に加えてよい。崩壊性質は、主として、液体たとえば水又は胃液の存在下で膨潤する崩壊能力に基づいている。この膨潤は、錠剤構造の持続性を崩壊し、種々の成分を溶液中に又は懸濁液中に入れることができる。一般に使用される崩壊剤としては、天然でんぶん、化工でんぶん、変性セルロース、微結晶セルロース又はアルギナートが挙げられる。

【0016】結合剤は、投薬形の構造を一緒に保つために使用される。これは十分な圧縮力が適用された後に、他のすべての成分と一緒に結合する性質を有し、そしてこれが錠剤の保全をもたらす。通常使用される圧縮結合剤としては、前糊化でんぶん、ポリビニルビロリドン、メチルセルロース、微結晶セルロース、ショ糖、乳糖、デキストロース、ソルビトール又はマンニトールが挙げられる。

【0017】でんぶんは、時には結合剤として、別の場合にはこれが天然であるか、化学的に化工されている

か、物理的に化工されているかによって崩壊剤として作用することが知られている。

【0018】天然粒状でんぶん及び、狭義には、蒸煮されたでんぶん（以下これを前糊化でんぶんと呼ぶ）は、直接圧縮に使用される場合、ある程度限定された結合容積を示すことができる。蒸煮されたでんぶんは、これが結合剤として申し分のない場合でも、崩壊の点で十分ではない。このでんぶんは実際に分散せず、錠剤中の水の浸透を妨げる傾向を示し、錠剤表面上に粘着膜を形成することによって錠剤の崩壊を防止する。

【0019】ヨーロッパ特許公開第0402186号公報には、でんぶんペースト1～20%と天然でんぶん9.9～80%を混合することによって得られた直接圧縮でんぶん混合物が記載されている。このでんぶんペーストは、でんぶん粒の崩壊を生じる85°Cで天然でんぶんを処理することによって得られる。

【0020】直接圧縮による錠剤の製造で結合剤及び（又は）崩壊剤として及び硬ゼラチンカプセル中に供給される配合物用增量剤として使用される、部分的に冷水膨潤しうるでんぶんは、米国特許第3,622,677号及び第4,072,535号明細書中に記載されている。実質的に、記載された原料は、熱エネルギーをできる限り供給しながら非糊化粒状でんぶんを、スチールローラー間に物理的圧縮することによって得られた前糊化でんぶん粉末である。圧縮でんぶんは、鮮明な複屈折粒及び非複屈折粒並びに9～16%水分含有率に乾燥された粒及びフラグメントのいくつかの凝集体の存在を示す。圧縮後、でんぶんを粉碎し、ふるい分けし、自由に流动する粉末を生じる。上記でんぶん粉末は、直接圧縮で限られた結合容積及びわずかな崩壊性質を示す。この様な賦形剤を用いて製造される有効成分含有配合物は、たとえばN-アセチル-p-アミノフェノールに関してヨーロッパ特許公開第0,130,683号公報中に記載されている。

【0021】他の冷水膨潤しうる、物理的に化工されたでんぶんは、崩壊剤として有用であるが、極めて僅かな結合性質を有すると記載されている（米国特許第4,383,111号明細書参照）。この場合、粒状でんぶんは、水及びおそれく有機溶剤の存在下にその糊化温度よりも10°Cまで高い温度で蒸煮される。次いでこのようにして得られたでんぶんを、乾燥して、非複屈折粒を生じる。冷水膨潤しうるでんぶんを含有する混合物は、食品適用に、すなわち米国特許第3,956,515号明細書中に肉片の衣用生地の製造に適用されると記載されている。

【0022】でんぶんの化学的化工も研究されている。架橋された、前糊化でんぶん、たとえばでんぶんリン酸エチル、でんぶんアジピン酸エチル、でんぶん硫酸エチル、でんぶんグリコール酸エチル又はカルボキシメチルでんぶんは、これらが僅かな結合能力を示すけ

れども崩壊剤として有用である（米国特許第3, 034, 911号及び第4, 369, 308号明細書参照）。

【0023】酸及び加水分解されたんぶんは結合剤として有用であると報告されている（米国特許第4, 551, 177号明細書）。この圧縮でんぶんは、でんぶんの糊化温度以下の温度で酸及び（又は） α -アミラーゼ酵素で粒状でんぶんを処理して製造される。この処理されたでんぶんは、崩壊された表面を有する、変化されかつ弱められた粒を示す。このでんぶんは打鉛用結合剤として並びにカプセル充填用結合剤及び增量剤として有用であり、適当な崩壊性質を示すといわれている。

【0024】デキストリン化でんぶん（米国特許第4, 384, 005号明細書参照）及びでんぶんフラクション、たとえば非粒状アミロース（米国特許第3, 490, 742号明細書参照）は、限定された結合一及び（又は）崩壊性質を有するとも記載されている。これはその製造に必要とされる高価な処理のゆえにあまり重要でない。

【0025】自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末にとって優れた圧縮特徴も、極めて良好な崩壊性質を示すことが必要であり、このでんぶん粉末が化学的に化工されることも、化学的又は酵素的に処理されることもなく、そして有機溶剤を使用することがないことが明らかである。

【0026】

【発明が解決しようとする課題】本発明によれば、下記のように特徴づけられる、自由に流动する、直接圧縮加工処理されたでんぶん粉末が提供される。このでんぶん粉末は一定のかつなめらかな部分的に膨潤されたんぶん粒から成り、この際非膨潤性複屈折粒と膨潤された非複屈折粒の比は1:5~5:1の範囲にあり、そしてこの粉末は5.0 μmより大きい平均粒子サイズ及び3~15重量%の水分含有率を有する。本発明により加工処理されたでんぶん粉末は、直接圧縮法で結合剤としての使用に適し、比較的に低い圧縮力で極めて硬い錠剤を生じ、並びにカプセル投薬形の製造で結合剤及び（又は）增量剤としての使用に適する。上記でんぶんの圧縮によって生じる錠剤は、高速で水性媒体中で崩壊し、更に低い脆碎形態を示す。

【0027】

【課題を解決するための手段】本発明でのんぶん粉末は、一定のかつなめらかな複屈折又は非複屈折の、部分的に膨潤された粒によって特徴づけられる。非膨潤性複屈折粒と部分的に膨潤された非複屈折粒の比は、1:5~5:1、好ましくは1:2~2:1を変化してよく、一般に約1:1が好ましい。これは偏光光学顕微鏡によって認められる。自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末の粒子サイズは、原料でんぶんのサイズよりも著しく大きく、5.0 μmより大きい、一般に5.0~50.0 μm

（トウモロコシでんぶんの場合約9.5 μm）の平均値を有する。粒子サイズを増加し、粉末の流动性を適合させるために、粒の更なるアグロメレーションも可能である。

【0028】本発明によれば、次の工程から成る、自由に流动する圧縮でんぶん粉末を製造する方法が提供される。その方法は、工程1）水中でんぶんスラリーを製造し、工程2）このスラリーをでんぶんの糊化温度よりも実質上高い温度に加熱し、でんぶん粒の崩壊を引き起こすことなくでんぶん粒の部分的膨潤を生じさせ、工程3）でんぶんスラリーを冷却して、でんぶん粒の更なる膨潤を防止し、工程4）冷却されたスラリーを噴霧乾燥して、水分含有率3~15重量%を有する、自由に流动するでんぶん粉末を生じることを特徴とする。

【0029】遡る自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末は、乾燥物質ベースに対して算出された1.0~4.0%の濃度でスラリーを生じるために、脱塩水中でんぶんベース粉末を希釀することによって又は植物を含有するすべての適切なでんぶんに適用される方法から得られたでんぶんスラリー（2.0%濃度のスラリーが好ましく、これは生成物の加工性と処理の経済的可能性を考慮したうえで不都合のないものである。）を使用して得ることができる。

【0030】次いで、崩壊し、水中に溶解することなくでんぶん粒が膨潤を開始するように、でんぶんスラリーを使用されるでんぶんの糊化温度の近くの温度で加熱する。この温度は、植物の由来に依存する。他の由来から得られるでんぶんは、異なる加熱温度を要求するが、トウモロコシでんぶんに対しては一般的約6.2°Cである。使用されるでんぶんの糊化温度よりも5°C以上高い温度に加熱されたでんぶんスラリーが、本発明による水性媒体中で次の処理ができない粘性ペーストを生じることを見出した。したがって使用されるでんぶんの糊化温度の±5°Cの範囲内で温度の比較的激しい調節が重要である。でんぶんスラリーが加熱される温度を、使用されるでんぶんの糊化温度の±3°C、更に好ましくは±1°Cの範囲内に調節する。温度は使用されるでんぶんの種類に依存する。その目的は常に部分的に複屈折及び部分的に非複屈折であるでんぶんを得ることである。加熱装置中に滞留する時間は、3.0秒~10分の間を変化することができ、一般に約1分である。加熱装置はいかなる熱交換器であってよいが、直接蒸気注入加熱器（direct steam injection heater）が好ましい。というのはこれは温度と滞留時間のより良好な調節を可能にするからである。加熱後、生成物を安定化し、でんぶん粒の更なる膨潤又は破裂を防止するために、部分的に膨潤されたでんぶんスラリーを、一般に加熱温度よりも5~15°C低い温度に冷却する。この温度は6~7°C下げて行うのが好ましい。次いで安定化されたスラリーをノズル又はターピンを備えた噴霧乾燥塔を用いて噴霧乾燥する。入口及

40 40に滞留する時間は、3.0秒~10分の間を変化することができ、一般に約1分である。加熱装置はいかなる熱交換器であってよいが、直接蒸気注入加熱器（direct steam injection heater）が好ましい。というのこれは温度と滞留時間のより良好な調節を可能にするからである。加熱後、生成物を安定化し、でんぶん粒の更なる膨潤又は破裂を防止するために、部分的に膨潤されたでんぶんスラリーを、一般に加熱温度よりも5~15°C低い温度に冷却する。この温度は6~7°C下げて行うのが好ましい。次いで安定化されたスラリーをノズル又はターピンを備えた噴霧乾燥塔を用いて噴霧乾燥する。入口及

び出口温度を、最終の自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末が、この自由に流动する直接圧縮でんぶんの使用目的に於ける医療投薬形に応じて水分含有率3~15%、好ましくは5~10%を有するように調節する。

【0031】本発明の自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末は、すべてのでんぶん含有植物源から由来することができる。これはトウモロコシ(通常のトウモロコシ又はハイブリッド、たとえばホワイトメイズ、ワクシメイズ及び高アミロース含有トウモロコシ)、小麦、ジャガイモ、米、モロコシ、タピオカ、キャッサバ及び他の類似のでんぶん含有植物を包含する。ホワイトメイズ及び高アミロースでんぶんが下記例に示すように最終生成物のより良好な特徴のために好ましい。

【0032】本発明の自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末は、直接圧縮、温式顆粒又は乾式顆粒によって製造される結合剤に対する結合剤及び(又は)崩壊剤として有用である。これはまたカプセルを充填する加工処理で結合剤及び增量剤として有用である。

【0033】本発明の他の実施態様は、直接圧縮又は、挿糸には、乾式又は温式顆粒のどちらかによって製造されるカプセル及び錠剤-配合物のための調合物——これは少なくとも1種の有効物質と共に、自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末として呼ばれる上記でんぶん粉末を含有する——から成る。

【0034】本発明中に示した自由に流动する圧縮加工処理でんぶんを、錠剤又はカプセル形で通常供給されるすべての医薬の調製に使用することができます。これはたとえば鎮痛薬、下熱薬、抗炎症剤、ビタミン、抗生素質、ホルモン、ステロイド、トランキライザー又は鎮痛薬を包含する。錠剤中に含有される他の有効物質を、本発明で示した自由に流动する圧縮加工されたでんぶんと共に配合することもできる。これは、たとえば菓子製品を含む食品、香料又は甘味料、洗剤、染料、肥料又は除草剤への適用を導く。

【0035】本発明の自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末を結合剤及び崩壊剤として用いて得られた錠剤は、これらが比較的低い圧縮力で極めて高い硬度を示し、一方でこれが高速で水性媒中で崩壊することもでき、更に低い脆碎形態を示すという事実によって特徴づけられる。本発明の自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末は、単独又は又有用な割合で他の結合剤及び(又は)崩壊剤との混合物(conjunction)の形で使用することができる。本発明の自由に流动する直接圧縮でんぶん粉末の有用な投薬量は、有効成分及び他の賦形剤に依存して変化し、2~95%を含有することができる。

【0036】加工処理の間、でんぶんに適用される処理*

表 1

でんぶん	1-10	10-25	25-50	50-75	75-100	100-125	125-150	150-200
μm	μm	μm	μm	μm	μm	μm	μm	
天然 (%)	12.5	80.1	6.5	0.7	0.2	0	0	0

*の特徴を理解するのを助けるために、図面によって説明する。

【0037】図1に、61°Cで処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを(偏光光学顕微鏡によつて)示す。これから大部分の非膨潤性複屈折粒と大部分の膨潤性非複屈折粒の存在が分る。

【0038】図2に、62°Cで処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを(偏光光学顕微鏡によつて)示す。これからほぼ同一数の非膨潤性複屈折粒と膨潤性非複屈折粒の存在が分る。

【0039】図3に、63°Cで処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを(偏光光学顕微鏡によつて)示す。これから小部分の非膨潤性複屈折粒と大部分の膨潤性非複屈折粒の存在が分る。

【0040】図4に、走査電子顕微鏡によって天然のホワイトメイズでんぶん粒を示す。

【0041】図5に、走査電子顕微鏡によって例1中に示された本発明のホワイトメイズでんぶん粒を主体とする、自由に流动する直接圧縮でんぶんを示す。大きくかつならぬかな粒が容易に認められる。

【実施例】以下に、本発明を例によって更に詳細に説明する。

【例1】この例中に、粒状ホワイトメイズでんぶんハイブリッドを主体とする、自由に流动する、直接圧縮でんぶん粉末の製造を記載する。粒状ホワイトメイズでんぶん粉末を、乾燥物質に対して算出された濃度20%でスラリーを形成するために、脱塩水中で希釈し、水に対しても相対密度1.085を有するスラリーを生じさせる。次いででんぶんスラリーを、わずか±1°Cの変化を有する62°Cの温度で直接蒸気注入熱交換器中で加熱する。温度が64°Cに達した場合、粘性ペーストが得られ、これは更に加工できなかった。この様なペーストの顕微鏡検査は、複屈折粒の不在を示す。加熱時間を1分間保つ。次いで部分的に膨潤されたでんぶんスラリーを、冷水によって55~57°Cの温度に冷却する。冷却された部分的に膨潤されたでんぶんスラリーの乾燥を、最大速度13,000 r/d/分で回転するターピンを備えたA1fa-Laval 噴霧乾燥塔を用いて実施し、2.7~3.1 m²/hで供給する。約91%の最終乾燥物質を有する生成物を得るために、入口温度252°Cに定め、出口温度を約81°Cに定める。上述の様にして得られた著しく自由に流动する白色粉末は、表1に示すように、最初の粒状白色トウモロコシでんぶんの平均粒子サイズが20 μmであるのに比べて95 μmを示す。

【0042】

9	10
処理された (%)	0.3 8.3 18.2 16.3 19.4 10 12.5 9
200-300 ゆるい密度	
μm	
0	500 g/l
6.0	510 g/l

表1中に示した様に、上記の自由に流動する直接圧縮でんぶんは、原料でんぶんの粒子サイズよりも著しく大きい粒子サイズ、一般に9.5 μmを中心とする粒子サイズによって特徴づけられる。偏光顕微鏡によって見られるように(図1～3参照)、でんぶん粒子の膨潤は、スラリーの加熱温度に極めて依存する。6.1～6.2 °Cの加熱温度は、非膨潤性複屈折粒と膨潤性非複屈折粒の典型的比約5.0/5.0を有する粒を生じる(図1及び2)。6.3 °Cの加熱温度は、より小さい割合の膨潤性非複屈折粒を示す生成物を生じる(図3)。

【例2】この例中に、粒状高アミローストウモロコシでんぶんハイブリッドを主体とする、自由に流動する直接圧縮でんぶん粉末の製造を示す。

【0043】粒状高アミローストウモロコシでんぶん粉未を、乾燥物質に対して算出された濃度20.0%のスラリーを形成するために、脱塩水中で希釈し、水に対して相

* 対密度1.050を有するスラリーを生じさせる。次いででんぶんスラリーを、わずか土2 °Cの変化を有する7.8 °Cの温度で直接蒸気注入熱交換器中で加熱する。加熱時間は1分間保つ。次いで部分的に膨潤されたでんぶんスラリーを、冷水によって50 °Cの温度に冷却する。冷却された部分的に膨潤されたでんぶんスラリーの乾燥を、ノズルを備えた Niro FSD 4 噴霧乾燥塔を用いて実施し、1.0リットル/hで供給する。約9.1%の最終乾燥物質を有する生成物を得るために、入口温度を200 °Cに定め、出口温度を約80 °Cに定める。

【0044】上述の様にして得られた高アミロースでんぶんの自由に流動する粉末は、表2に示すように、最初の粒状高アミローストウモロコシでんぶんの平均粒子サイズが2.0 μmであるのに比べて8.5 μmを示す。

【0045】

でんぶん	1-10	10-25	25-50	50-75	75-100	100-125	125-150	150-200
	μm							
天然 (%)	12.5	80.1	6.5	0.7	0.2	0	0	0
処理された (%)	0.9	6.9	18.1	20.6	25.2	10.9	7.4	6.3

200-300 ゆるい密度	
μm	
0	500 g/l
3.7	300 g/l

表2中に示した様に、上記の自由に流動する直接圧縮でんぶんは、原料でんぶんの粒子サイズよりも著しく大きい粒子サイズ、一般に8.5 μmを中心とする粒子サイズによって特徴づけられる。

【例3a】この例中に、直接圧縮法によって錠剤を製造するのに使用する場合、通常の圧縮でんぶんに比べて例1及び例2に記載した様に得られた自由に流動する直接圧縮でんぶんの利点を示す。錠剤でんぶん9.8.8 %、ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur. I.I.I (Tram dico) 1 %及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Degussa) 0.2 %を用いて製造する。でんぶんを0.8 mmふるいであるい分けし、低い剪断ドラムミキサー中で1.2 rpmで1.5分間二酸化ケイ素と混合する。ステアリン酸マ

* グネシウムを混合物に加え、3分間1.2 rpmで混合する。すべての打鍊を4.0 rpmの速度でトリプルパンチ回転 Korsch 打鍊機で行い、重量3.50 mgの1 cm²の平らな表面の錠剤を生じる。錠剤の硬度及び直径をPharma Test PTB-311 錠剤テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37 °Cで Pharma Test PTF-E 脆碎器で測定する。脆碎性をPharma Test PTF-E 脆碎器で測定する。すべてのテストを欧洲薬局方第3版に記載された処理に従って行う。引張強さ(TS)を式 TS = 2. H / (H + D) T (式中Hは錠剤の硬度、Dは直径、Tは厚さである。)に従って硬度から算出する。その結果を表3～5中にまとめて示す。

【0046】

圧縮力 (kN)	引張強さ (N/mm ²)				
	5	10	15	20	25
処理されたホワイトメイズ [*]	0.4	1.6	2.6	3.2	3.5
処理された高アミロース ^{**}	1.7	4.1	5.6	6.5	6.8

11 でんぶん 1500 [™] (Colorcon) ***	0.2 0.5 1 1.3 1.5 1.6
--	-----------------------

- * 例1に示したように製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん
- " 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん
- *** Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん 1500[™] スタンダード

表3から、例1に示した処理によって製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶんの直接圧縮によって得られた錠剤の硬度——これは引張強さ測定によって直ちに示される——、及びより大きい力でさえも、例2に示した処理によって製造された自由に流動する高-アミローストウモロコシでんぶんの直接圧縮によって得られた*

* 錠剤の硬度は、すべての圧縮力でスタンダード圧縮でんぶんの硬度よりも著しく高いことが明らかである。上記10でんぶんの高い結合能力を直ちに生じるこの事実は、打鍊工程で著しい利点を生じるより低い圧縮力で同様な硬度を有する錠剤の製造を可能にする。

【0047】

表 4	崩壊時間(分)					
圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ [*]	1.8	3.8	5.9	6.6	7.1	7.1
処理された高アミロース ["]	1.5	3.5	5	6	6.5	7
でんぶん1500 [™] (Colorcon) ***	10.7	15	25	30	崩壊せず	崩壊せず

- * 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん
- " 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん
- *** Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん 1500[™] スタンダード

表4から、例1に示した処理によって製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶんの直接圧縮によって得られた崩壊時間と例2に示した処理によって製造された自由に流動する高-アミローストウモロコシでんぶんの直接圧縮によって得られた崩壊時間は、すべての圧縮力※30

【0048】

表 5	脆碎性(%)					
圧縮力 (K N)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ [*]	2.5	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1
処理された高アミロース ["]	0.3	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
でんぶん1500 [™] (Colorcon) ***	4.5	3.2	1.2	0.8	0.7	-

- * 例1に示したように製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん
- " 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん
- *** Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん 1500[™] スタンダード

表5から、これらがより一層良好な崩壊時間を有している

てさえも例1に示した処理によって製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶんの直接圧縮によって得られた錠剤と例2に示した処理によって製造された自由に流動する高-アミローストウモロコシでんぶんの直接圧縮によって得られた錠剤は、すべての圧縮力でスタンダード圧縮でんぶんの脆碎性よりも著しく低い脆碎形態を有することが明らかである。したがって上記でんぶんを用いて得られたでんぶんの取扱い及び加工処理はより容

易で、かつ安全である。

【0049】結果として、結合剤かつ崩壊剤として例1及び2によって製造された、自由に流動しうる直接圧縮でんぶんを用いて得られた錠剤は、比較的に低い圧縮力での高い硬度によって特徴づけられる。一方、これは水性媒体中で極めて高速で崩壊する能力もあり、更に低い脆碎形態を示す。

【例3 b】この例に於て、錠剤の異なる配合物を用いて例3 aと同様と実験を再び行う。錠剤をでんぶん9.9

13

2.5%、ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur. I I I (Tramedico) 0.5%及び二酸化ケイ素 (Aerosil 200-Degussa) 0.25%を用いて製造する。錠剤の硬度及び寸法を Erweka TBH300M 錠剤・テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37°Cで Pharma Test PTZ-Eで測定する。脆碎性を Pharma Test PTF-E 脆碎度で測定す*

*。すべてのテストを歐州薬局方第3版に記載された処理に従って行う。引張強さ (T S) を式 $T S = 2 \cdot H / D$ (Dは錠剤の硬度、Hは直径及びTは厚さである) に従って硬度から算出する。その結果を表6～8にまとめて示す。

【0050】

表

6

引張強さ (N/mm²)

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ*	0.5	2.4	4.2	5.5	6.2	6.6
処理された高アミロース**	1.9	4.4	6.9	8.8	10.3	-
でんぶん1500 TM (Colorcon) ^{***}	-	0.7	1.2	1.9	2.3	2.5

- * 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん
- ** 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん
- *** Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500TMスタンダード

【0051】

表

7

崩壊時間 (分)

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ	1.5	4	6	7.5	8	9
処理された高アミロース**	2	3	-	5	-	6.5
でんぶん1500 TM (Colorcon) ^{***}	-	17	25	-	30	40

- * 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん
- ** 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん
- *** Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500TMスタンダード

【0052】

表

8

脆碎性 (%)

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
処理されたホワイトメイズ	1.58	0.17	0.09	0.06	0.06	0.06
処理された高アミロース	0.19	0.08	0.04	0.06	0.02	0.04
でんぶん1500 TM (Colorcon) ^{***}	-	2.73	1.07	0.55	0.4	0.28

- * 例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶん
- ** 例2に示した様に製造された自由に流動する高アミローストウモロコシでんぶん
- *** Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500TMスタンダード

この例は、例3aと比較して、配合物を最大限に利用した場合、引張強さに関する実験に於ける増加は、直接圧縮でんぶんを用いる方がスタンダード直接圧縮でんぶんを用いるよりも一層良好であることを示す。

[例4] この例中に、温式顆粒による錠剤の製造に使用した場合、例1に記載した様に得られた自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぶん粉末の挙動を示す。でんぶんの顆粒化を、Gollette GRAL 75高剪断ミキサー中で行う。でんぶん16kgを10分間水3kgで顆粒化

する。顆粒を流動床乾燥器中で10%含水率に乾燥する。錠剤を顆粒化されたでんぶん9.25%、ステアリン酸マグネシウムPh. Eur. I I I (Tramedico) 0.5%及び二酸化ケイ素 (Aerosil 200-Degussa) 0.25%を用いて製造する。顆粒化されたでんぶんを15分間、低剪断ドラムミキサー中で12 rpmで二酸化ケイ素と混合する。ステアリン酸マグネシウムを混合物に加え、3分間に12 rpmで混合する。すべての打綿作業を、トリップルパンチ回転 Korsch 打綿機で40 rpmの速度で行い、

重量3.50mgの1cm²平面錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法をErweka TBH 30 MD 錠剤-テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37°CでPharma Test PTZ-Eで測定する。脆碎性をPharma Test PTZ-E脆碎器で測定する。すべてのテストを歐州薬局方第3版に*

*記載された処理に従って行う。引張強さ(TS)を式TS = 2. H./D. D (式中Hは錠剤の硬度、Dは直径及びTは厚さである)に従って硬度から算出する。その結果を表9にまとめて示す。

【0053】

表9

圧縮力(kN)	5	10	15	20	25	30
引張強さ(N/mm ²)	0.45	2.2	4	5.5	6	6.5
崩壊時間(分)			0.5	2	2.5	3.6
脆碎性(%)	2	0.22	0.17	0.17	0.12	0.1

この結果は、湿式顆粒化後に得られた錠剤の引張強さが、例3中に示されている様に直接圧縮によって得られた錠剤の引張強さに極めて類似することを示している。これは湿式顆粒化による錠剤の製造に対して、本発明に示した直接圧縮でんぶんの適性を証明する。

【例5】この例中に、直接圧縮によるアスピリン(Derk U.S.P.)錠の製造に使用する場合、通常の圧縮でんぶんに比して例1に示した様に得られた自由に流动する直接圧縮ホワイトメイズでんぶん粉末の利点を示す。錠剤を、1.9. 3%でんぶん、8.0%アスピリン、0. 5%ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur. I.I.I (Tramedio)及び0. 25%二酸化ケイ素(Aerosil 200-Degussa)を用いて製造する。でんぶんとアスピリンを0. 8mmふるい分けし、低剪断ドラムミキサーで1.5分間1.2rp※

※Ⅱで二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと共に混合する。すべての打錠作業を、トリプルパンチ回転Korsch打錠機で4.0 rpmの速度で行い、重量4.50mgの1cm²平面錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法をPharmaTestPTB-31錠剤-テスト装置で測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37°CでPharma Test PTZ-Eで測定する。脆碎性をPharma Test PTZ-E脆碎器で測定する。すべてのテストを歐州薬局方第3版に記載された処理に従って行う。引張強さ(TS)を式TS = 2. H./D. D (式中Hは錠剤の硬度、Dは直径及びTは厚さである)に従って硬度から算出する。その結果を表10にまとめて示す。

【0054】

表10

圧縮力(kN)	15	20	25	30
引張強さ(N/mm ²)				
アスピリン+処理された ホワイトメイズ ^a	1.25	1.5	1.6	1.65
アスピリン+でんぶん 1500 ^m (Colorcon) ⁿ	0.7	0.8	0.9	0.95
崩壊時間(分)				
アスピリン+処理された ホワイトメイズ ^a	1.25	2	2.9	3
アスピリン+でんぶん 1500 ^m (Colorcon) ⁿ	7	10	11	12.5
脆碎性(%)				
アスピリン+処理された ホワイトメイズ ^a	0.8	0.62	0.55	0.52
アスピリン+でんぶん 1500 ^m (Colorcon) ⁿ	1.75	1.4	1.2	1.25

^a 例1に示した様に製造された自由に流动するホワイトメイズでんぶん
^m Colorcon Companyからの(高)含水でんぶん1500^mスタンダード

表10から、結合剤-崩壊剤として例1中に示した処理に従って製造された、自由に流动するホワイトメイズでんぶんとアスピリンの直接圧縮によって得られた錠剤の硬度(引張強さによって直ちに示される)が、すべての圧縮力でスタンダード圧縮でんぶんの高度よりも著しく高いことが明らかである。上記でんぶんの高い結合能力に直接的に起因するこの事実から、より低い圧縮力で、

同様な硬度の錠剤を製造することができ、その結果として打錠処理の間に顕著な利点を生じることが明白である。

【0055】また崩壊時間が4~5倍より小さい範囲内にあり、このように配合されたアスピリンの放出に著しい利点を生じることが明らかに証明される。結合剤-崩壊剤として例1に示した方法に従って製造された自由に

流動するホワイトメイズでんぶんと共にアスピリンを配合する他の利点は、著しくより低い脆碎性を回復し、錠剤のより簡単かつ安全な取扱い及び加工処理を生じることである。

【0056】結論として、結合剤-崩壊剤として例1に従って製造された、自由に流動する直接圧縮でんぶんを用いる直接圧縮によって、錠剤中に有効成分、たとえばアスピリンを配合することが、比較的より低い圧縮力でより高い硬度、より低い崩壊時間及びより低い脆碎性特徴を生じるといえる。

【例6】この例中に、直接圧縮によってイブプロフェン(ibuprofen)(Knoll)錠剤を製造するのに使用する場合、例1に示した様に得られた、自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぶん粉末の挙動を示す。錠剤をでんぶん5.9、2.5%、イブロフェン4.0%、ステアリン酸マグネシウムPh. Eur. I I I (Tramedico) 0.5%及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Degussa) 0.25%を用い*

表 1 1

圧縮力 (K N)	5	10	15	20	25	30
引張強さ (N/mm ²)	0.45	1.25	1.6	1.75	1.7	1.7
崩壊時間 (分)	1.1	3.8	-	4.9	-	6.1
脆碎性 (%)	2.4	0.9	0.7	0.8	0.8	0.8

【例7】この例中に、直接圧縮によってパラセタモール(paracetamol)(Merck U S P)錠剤を製造するのに使用する場合、例1に示した様に得られた自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぶん粉末の挙動を示す。錠剤を、でんぶん5.9、2.5%、パラセタモール4.0%、ステアリン酸マグネシウムPh. Eur. I I I (Tramedico) 0.5%及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Degussa) 0.25%を用いて製造する。でんぶんを0.8 mmふるいであるい分けし、低い剪断ドラムミキサー中で12 rpmで15分間二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合する。すべての打錠を40 rpmの速度でトリプルパンチ回転Korsch打錠機で行い、重量4.50 mgの1※

30

圧縮力 (k N)	5	10	15	20	25	30
引張強さ (N/mm ²)	-	0.6	1.2	1.6	1.9	2.1
崩壊時間 (分)	0.85	1.2	-	2.1	-	2.9
脆碎性 (%)	-	2	0.76	0.48	0.38	0.32

【例8】この例中に、直接圧縮によってアスコルビン酸(Merck U S P)錠剤を製造するのに使用する場合、例1に示した様に得られた、自由に流動する直接圧縮ホワイトメイズでんぶん粉末の挙動を示す。錠剤をでんぶん5.9、2.5%、アスコルビン酸4.0%、ステアリン酸マグネシウムPh. Eur. I I I (Tramedico) 0.5%及び二酸化ケイ素(Aerosil 200-Degussa) 0.25%を用いて製造する。でんぶんを0.8 mmふるいであるい分けし、低い剪断ドラムミキサー中で12 rpmで15分間二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合する。すべての打錠を40 rpmの速度でトリプルパンチ回転Korsch打錠機で行い、重量4.50 mgの1※

50

*で製造する。でんぶんを0.8 mmふるいであるい分けし、低い剪断ドラムミキサー中で12 rpmで15分間二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合する。すべての打錠を40 rpmの速度でトリプルパンチ回転Korsch打錠機で行い、重量4.50 mgの1 cm²の平らな表面の錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法を、Erweka TBH-30 MD錠剤テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37℃でPharma Test PTZ-Eで測定する。脆碎性をPharma Test PTZ-E脆碎器で測定する。すべてのテストを歐州薬局方第3版に記載された処理に従つて行う。引張強さ(TS)を式TS=2·H./D·T(式中Hは錠剤の硬度、Dは直径、Tは厚さである)に従つて硬度から算出する。例1に示した様に製造された、自由に流動するホワイトメイズでんぶんと共に配合されたイブロフェン4.0%を含有する錠剤の性質を、表1 1中にまとめて示す。

【0057】

【0058】

【0059】

【0060】

h打錠機で行い、重量4.50 mgの1 cm²の平らな表面の錠剤を生じる。錠剤の硬度及び寸法を、Erweka TBH MD錠剤テストユニットで測定する。錠剤の崩壊時間を水中で37℃でPharma Test PTZ-Eで測定する。脆碎性をPharma Test PTZ-E脆碎器で測定する。すべてのテストを歐州薬局方第3版に記載された処理に従つて行う。引張強さ(TS)を式TS=2·H./D·T(式中Hは錠剤の硬度、Dは直径、Tは厚さである)に従つて硬度から算出する。例1に示した様に製造された自由に流動するホワイトメイズでんぶんと共に配合されたアスコルビン酸4.0%を含有する錠剤の性質を、表1 3中

にまとめて示す。

* * 【0059】
表 13

圧縮力 (kN)	5	10	15	20	25	30
引張強さ (N/mm ²)	-	0.5	1.3	1.8	2.2	2.5
崩壊時間 (分)	0.75	1.5	-	3.8	-	5.6
脆碎性 (%)	-	-	-	-	0.34	-

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、61℃で処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを示す。

【図2】図2は、62℃で処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを示す。

【図3】図3は、63℃で処理された部分的に膨潤されたホワイトメイズでんぶんを示す。

※たホワイトメイズでんぶんを示す。

【図4】図4は、天然のホワイトメイズでんぶんを示す。

【図5】図5は、処理された、そして噴霧乾燥されたホワイトメイズでんぶんを示す。

【図1】



【図2】



【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 デイルク・ライムント・プロボースト
ベルギー国、1800 ヴィルボーラデ、クサ
ピール・ブイスセットストラート、39

(72)発明者 エルジー・ヴァン・ボゲルト
ベルギー国、28800ボルネム、ニューウス
トラート、17、ブス、2